

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

472

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Françoise HEINTZMANN, née PERRIER

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 27 janvier 1930, à Angers (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1958

Contribution à l'étude
du traitement par la polymyxine
des gastro-entérites infantiles
à *Escherichia coli*

Président : M. CATHALA, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : HEINTZMANN

Prénom : FRANÇOISE

Nom de jeune fille : PERRIER

Date de soutenance : 11 juin 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

HEINTZMANN (FRANÇOISE), née PERRIER — Contribution à l'étude du traitement par la polymyxine, des gastro - entérites infantiles à *Escherichia coli*. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 45 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HEINTZMANN (FRANÇOISE), née PERRIER — Contribution à l'étude du traitement par la polymyxine, des gastro - entérites infantiles à *Escherichia coli*. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 45 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HEINTZMANN (FRANÇOISE), née PERRIER — Contribution à l'étude du traitement par la polymyxine, des gastro - entérites infantiles à *Escherichia coli*. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 45 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HEINTZMANN (FRANÇOISE), née PERRIER — Contribution à l'étude du traitement par la polymyxine, des gastro - entérites infantiles à *Escherichia coli*. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 45 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Françoise HEINTZMANN, née PERRIER

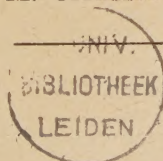
Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 27 janvier 1930, à Angers (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1958

Contribution à l'étude
du traitement par la polymyxine
des gastro-entérites infantiles
à *Escherichia coli*

Président : M. CATHALA, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DE GAUDART d'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	ALAJOUANINE (T.)
	Broussais
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
	DE GENNES (L.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BARIÉTY (M.)
	SOULIÉ (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FÈY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
	COUINAUD (C.)	Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	OLIVIER (G.)		BARBIER (P.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		CHRISTOL (D.)
	BUSSER (F.)		TOURNIER (P.)
	GOUYGOU (Ch.)	Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	ORCEL (L.)		POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	PAILLAS (J.)		SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHE (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GREILLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	LÉGER (L.)		LEPAGE (F.)
	OLIVIER (C.)		MAYER (M.)
	PADOVANI (P.)		MERGER (R.)
	POILLEUX (F.)		RAVINA (J.)
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
	VERNE (J.-M.)		OFFRET (G.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	BOUDIN (G.)		
	CONTE (M.)	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

*En témoignage de ma reconnaissance et
de mon affection profonde.*

A MON MARI

A MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CATHALA

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies des Enfants
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui me fait l'honneur d'accepter de pré-
sider cette thèse.*

A MADAME LE DOCTEUR M. DEMASSIEUX

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUZÉPY

A MONSIEUR LE DOCTEUR ODINET

A MES MAITRES D'EXTERNAT
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR BOURGEOIS

MONSIEUR LE DOCTEUR ANTONELLI

MONSIEUR LE DOCTEUR JANET

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉVESQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPLANE

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIEFFRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHAUX

AU DOCTEUR BAYLE

Médecin à l'Hôpital d'Angers

*Qui m'a toujours aidée de ses précieux
conseils.*

En témoignage de toute ma gratitude.

A TOUS MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ANGERS

INTRODUCTION

Les diarrhées aiguës du nourrisson constituent sans nul doute un chapitre primordial de pathologie du premier âge. Sur ce sujet, une somme considérable de travaux a déjà été publiée.

L'attention est en particulier de plus en plus attirée sur les gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli* spécifiques et de graves épidémies de collectivités d'enfants posent au praticien des problèmes thérapeutiques parfois angoissants en raison de l'adaptation progressive des germes aux divers antibiotiques.

Nous nous proposons d'étudier l'évolution endémo-épidémique des infections à *Escherichia coli* spécifiques O11B₄, O55B₅, O26B₆, dans un service parisien d'enfants de l'hôpital des Enfants-Malades d'octobre 1956 à mars 1958.

Nous nous attacherons tout particulièrement à l'étude du traitement par la Polymyxine de ces infections entérales ; cet antibiotique nous a rendu de précieux services à l'occasion d'une épidémie de gastro-entérites infantiles à colibacilles du type O11B₄, résistant aux thérapeutiques classiquement utilisées avec succès jusqu'à cette date. Ce médicament reste actuellement la meilleure arme dont nous disposons dans les cas graves d'infections intestinales à colibacilles pathogènes.

Nous envisagerons successivement :

- A) Le rappel des manifestations cliniques et des données de laboratoire des gastro-entérites du nourrisson dues à *Escherichia coli*.
- B) L'étude chimique, microbiologique et pharmacologique de la Polymyxine.
- C) L'analyse des dossiers classés par tranches chronologiques.

Rappel

des manifestations cliniques et des données de laboratoire des gastro-entérites du nourrisson dues à *Escherichia coli*

Les infections entérales du nourrisson ont fait l'objet d'études cliniques et bactériologiques nombreuses au cours de ces dernières années. On a discriminé des races de colibacilles dites pathogènes en raison de la fréquence avec laquelle on les retrouve au cours d'épidémies de crèches, permettant de suivre d'enfants à enfants l'apparition simultanée de troubles digestifs et du colibacille spécifique à la coproculture, en particulier des types O111B₄, O26B₆ et O55B₅. Ces formules traduisent la structure antigénique du colibacille en question, O111, O55, O26 désignant la variété d'antigène somatique, B₄, B₅ ou B₆ celle de l'antigène capsulaire.

Certains auteurs se refusent à accorder un rôle important à ces colibacilles. Ils ne leur attribuent une nocivité que dans le cadre de l'infection saprophytique et ne les considèrent que comme des éléments marqués dont on peut suivre facilement la trace.

Pourtant des arguments solides tendent à démontrer la réalité de la responsabilité des *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles.

La maladie a pu être reproduite chez l'adulte et le nourrisson à partir de ces variétés de colibacilles.

Alors que la flore intestinale est très polyvalente, on remarque au contraire que dans certaines épidémies de gastro-entérites, un seul type antigénique particulier prédomine au point d'être dans la phase aiguë de la maladie en culture pratiquement pure.

Dans la même épidémie, les colibacilles retrouvés sont identiques et possèdent un certain nombre de caractères bactériologiques communs.

Le séro-diagnostic est quelquefois positif. Sans être les agents de toutes les gastro-entérites infectieuses, les *Escherichia coli* dits de gastro-entérites, sont certainement à l'origine de la majorité des épidémies de crèche de diarrhée primaire infectieuse du nourrisson.

I. — ÉTIOLOGIE

a) AGE

La majorité des nourrissons atteints le sont au cours du premier semestre, en particulier des premières semaines de la vie.

b) TERRAIN

Les enfants débiles, les prématurés à poids de naissance inférieur à la normale sont particulièrement vulnérables semble-t-il.

c) MODES DE CONTAGION

Les germes sont introduits dans les crèches par les nourrissons atteints. On a incriminé la transmission des germes par les mains du personnel hospitalier, par l'air, par le linge.

II. — ÉTUDE CLINIQUE

Les diarrhées à *Escherichia coli* revêtent tous les types de gravité. depuis la forme suraiguë avec syndrome toxique jusqu'à la forme bénigne se traduisant uniquement par des selles mal liées et glai-reuses. Les conditions étiologiques de leur survenue sont plus évocatrices que leur traduction clinique qui ne les différencie guère des autres diarrhées d'origine infectieuse.

Certaines particularités seraient assez évocatrices des gastro-entérites à colibacilles, mais elles sont inconstantes.

— L'odeur fade, spermatique des selles signalée par certains auteurs, est peu souvent retrouvée.

— La fièvre est souvent à peine marquée ; quelques cas chez les très jeunes enfants sont hypothermiques.

— L'hémogramme est peu perturbé.

— Un signe particulier qui manque rarement est le météorisme abdominal ; il se traduit radiologiquement par l'abondance des gaz dans l'intestin et de multiples niveaux liquides.

— Le facies de l'enfant est souvent grisâtre, altéré et l'asthénie assez manifeste.

— Enfin l'évolution tenace, récidivante de ces diarrhées à colibacilles est bien connue. Les rechutes sont fréquentes. La guérison clinique précède souvent la négativation des coprocultures.

De toute façon, l'examen clinique de l'enfant a une importance capitale. Il doit préciser :

1) LES TROUBLES DIGESTIFS

— Avant tout *la diarrhée*, son mode d'installation, son aspect, son odeur, sa fréquence. Il est important de distinguer les selles mucogruমেleuses des selles liquides, aqueuses, très fréquemment émises, qui entraînent d'importantes déperditions d'eau et d'électrolytes.

— *Les vomissements* qui s'associent souvent à la diarrhée ; le nourrisson présente parfois une intolérance alimentaire absolue.

— L'existence possible de *douleurs abdominales* manifestées par les cris, la mimique de l'enfant.

2) LE RETENTISSEMENT DE CES TROUBLES DIGESTIFS SUR L'HYDRATATION ET L'ÉTAT NUTRITIONNEL

— *La chute pondérale* est le meilleur témoin d'une déshydratation. Il faut essayer de faire préciser le dernier poids de l'enfant avant sa maladie.

— *Les signes cliniques de déshydratation* doivent être soigneusement recherchés :

- persistance du pli cutané ;
- sillon sous-orbitaire ;
- excavation de la fontanelle ;
- sécheresse des muqueuses ;
- intensité de la soif ;
- hypotonie des globes oculaires.

3) LA RECHERCHE D'UN ÉVENTUEL SYNDROME NEUROTOXIQUE

— *L'état de la conscience* fournit de précieux éléments. Un nourrisson à l'œil vif, au cri vigoureux n'est pas préoccupant dans l'immédiat. Au contraire, l'agitation avec parfois crises convulsives ou à

l'opposé la somnolence excessive confinant à l'état comateux avec fixité du regard sont des signes de mauvais augure.

— L'état cardio-vasculaire de l'enfant a une importance certaine. On devra considérer comme signes de collapsus circulatoire un pouls filant, peu perceptible, une cyanose des extrémités, un teint gris fait d'un mélange de pâleur et de cyanose. La tension artérielle sera toujours prise.

— Les signes respiratoires à type de polypnée superficielle, de dyspnée de Küssmaul ou de Cheynes-Stokes sont en rapport avec le dérèglement neuro-végétatif.

Au terme de cet examen clinique, on peut très schématiquement distinguer :

- Les DIARRHÉES LÉGÈRES faites de quatre à cinq selles par jour, muco-grumeleuses avec retentissement général peu important en dehors d'une chute passagère de la courbe pondérale et d'un certain degré d'asthénie. Il s'agit là d'une diarrhée aiguë, simple, sans déshydratation clinique.

- Les DIARRHÉES GRAVES avec selles très nombreuses, liquides, accompagnées de vomissements, d'une chute de poids très notable ; l'enfant est grisâtre, très fatigué, avec un abdomen considérablement météorisé ; il existe dans cette forme des signes de déshydratation mais pas de signes encéphaliques. Cependant, ces diarrhées sévères avec dénutrition et altération grave de l'état général voient parfois la survenue, au cours de leur évolution, d'un état neurotoxique.

- Plus rarement, la diarrhée à colibacilles évolue brusquement à la manière d'une DIARRHÉE TOXIQUE avec signes encéphaliques et collapsus. C'est pourquoi devant un syndrome toxique d'apparence primitive, on doit envisager la possibilité d'une infection à germes d'origine intestinale.

III. — DONNÉES DE LABORATOIRE

Les *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles, étant donné leur abondance dans les selles des petits malades, sont faciles à isoler de celles-ci.

a) EXAMEN MICROSCOPIQUE

Les selles normales montrent une grande variété de bactéries gram positives et gram négatives de formes variées.

Dans les gastro-entérites à *Escherichia coli*, on observe une grande abondance de gros bacilles gram négatifs associés à quelques rares bactéries gram positives.

b) ENSEMENCEMENT

Les selles sont ensemencées sur gélose lactosée au bromo-crésol pourpre ou sur gélose de Drigalski. Les auteurs anglo-saxons utilisent fréquemment la gélose au sang. Sur ce dernier milieu, l'odeur séminale des cultures d'*Escherichia coli* O111B₄ est intense.

Après vingt-quatre heures d'étuve, les colonies ayant fermenté le lactose, seront identifiées par agglutination sur lame avec les sérums spécifiques.

Les types habituellement trouvés sont les O111B₄, O55B₅, O26B₆, plus rarement le O127B₈ ou le O86B₇.

Les types de *Escherichia coli* sont actuellement désignés par leurs antigènes.

Le premier chiffre correspond à l'antigène somatique O, le second à l'antigène d'enveloppe qui chez les *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles est un antigène B.

De plus, l'étude de la sensibilité de ces germes à divers bactériophages a permis de distinguer, pour chacun de ces *Escherichia*, des types bactériophagiques. On a ainsi pu individualiser 11 types bactériophagiques d'*Escherichia coli* O111B₄, 10 types bactériophagiques d'*Escherichia coli* O55B₅ et 7 d'*Escherichia coli* O26B₆.

Cette nouvelle méthode, qui s'appelle la « lysotypie », est précieuse lorsqu'il s'agit de suivre une filière épidémique. Elle a été mise au point par l'Institut Pasteur.

La confrontation des résultats de la « lysotypie » avec les propriétés biochimiques et avec l'antigène flagellaire montre en général une remarquable corrélation et a permis de sélectionner quelques souches hautement épidémiques et résistantes à certains antibiotiques.

c) LE SÉRO-DIAGNOSTIC

Il est loin d'avoir la même valeur que dans les infections typho-paratyphoïdiques. La faillite des réactions sérologiques dans un grand nombre de cas, traduit le défaut de formation des anticorps par l'organisme du nourrisson. De plus, les *Escherichia coli* restent cantonnés dans l'intestin et la résorption d'antigènes est souvent trop faible pour donner une réponse sérologique facilement décelable.

d) L'HÉMAGGLUTINATION

Elle consiste à sensibiliser les hématies de mouton par les antigènes des *Escherichia coli*. Ces globules deviennent alors agglutinables spécifiquement par le sérum anti-microbien homologue de l'antigène absorbé.

Les résultats paraissent dans l'ensemble plus précoces et plus durables que ceux apportés par le séro-diagnostic classique.

e) ETUDE DU POUVOIR PROTECTEUR SUR EMBRYON DE POULET

Elle utilise le pouvoir protecteur du sérum du malade contre l'infection par les *Escherichia coli* de l'œuf embryonné.

Cette méthode permet une appréciation du taux des anticorps protecteurs circulants.

Mais de toutes les techniques de laboratoire, la coproculture reste de loin le meilleur examen en vue d'appliquer très précocement une thérapeutique appropriée et de mettre en œuvre des moyens prophylactiques.

LA POLYMYXINE

Etude chimique, microbiologique et pharmacologique

I. — ORIGINE

La découverte de la Polymyxine, antibiotique produit par le *Bacillus polymyxa*, a été annoncée en 1947 presque simultanément par trois groupes de chercheurs :

— BENEDICT et LANGLYKLE.

— STANSLY, SHEPHERD et WHITE.

— AINSWORTH, BROWN et BROWNLEE ; ces derniers, qui avaient isolé un antibiotique produit par le *Bacille ærosporus*, lui ont reconnu des propriétés strictement identiques à celles de la Polymyxine.

L'étude faite par ces différents auteurs a conduit à l'élaboration en différents milieux de cultures de *Bacillus polymyxa* de diverses Polymyxines qui ont été désignées sous des noms de Polymyxines A, B, C, D et E. Ce sont en effet des polypeptides qui ne diffèrent que par les groupes aminés qu'ils renferment et par leur degré de toxicité sur l'animal. On range également dans le groupe des Polymyxines deux autres polypeptides bactériens qui ont des constitutions voisines : la *circuline* et la *polypeptine*.

La Polymyxine B étant la moins toxique, c'est elle qui a été retenue pour l'emploi courant thérapeutique.

II. — IDENTIFICATION DU "BACILLUS POLYMYXA"

Des cultures de bouillon, vieilles de dix-huit heures, font apparaître le *Bacillus polymyxa* comme une bactérie aérobie, se présentant sous forme de bâtonnets gram négatifs, avec parfois quelques

éléments gram positifs. Des cultures plus anciennes montrent des formes végétatives et des spores ovoïdes.

III. — PRÉPARATION

La Polymyxine B est préparée par fermentation de la culture de *Bacillus polymyxa* pendant deux à cinq jours à 20° - 30° C dans un milieu neutre composé de :

— Glucose	1	p. 100
— Sulfate d'ammonium	2	p. 100
— Phosphate de potassium diacide	0,05	p. 100
— Extrait de levure	0,50	p. 100
— Sulfate de magnésium 7 H ₂ O	0,05	p. 100
— Sulfate ferreux 7 H ₂ O	0,01	p. 100
— Chlorure de sodium	0,05	p. 100

à raison de 100 ml par flacon Erlenmeyer de 500 ml.

Le liquide de fermentation au bout de cinq jours est clarifié, puis adsorbé sur charbon actif. Le charbon est lavé successivement avec de l'eau, de l'alcool éthylique à 50 p. 100 et de l'alcool méthylique absolu. L'élution est obtenue à l'aide du méthanol et acidifié. Le principe actif est ensuite précipité quantitativement, par addition de l'éluat à 5 ou 10 volumes d'acétone.

On obtient ainsi une poudre blanche, cristalline, dont la purification aboutit à un *chlorhydrate* qui représente un produit pur, titrant 10.000 unités au milligramme.

Pour l'emploi thérapeutique, on prépare le *sulfate* qui a été reconnu le sel le moins irritant.

IV. — CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES

La Polymyxine B est obtenue sous forme de chlorhydrate, poudre blanche, cristallisée, qui fond avec décomposition à 228° - 230° C. Elle est utilisée sous forme de sulfate de Polymyxine B qui se présente également comme une poudre blanche cristallisée.

a) SOLUBILITE

Comme le chlorhydrate, le sulfate de Polymyxine est très soluble dans l'eau (solubilité supérieure à 40 p. 100), dans le soluté isoto-

nique de chlorure de sodium et dans le méthanol. La solubilité diminue dans les alcools de séries plus élevées. Ces sels sont insolubles dans l'éther, les esters, les cétones, les hydrocarbures et les solvants chlorés.

b) STABILITE

Le sulfate de Polymyxine, à l'état de poudre sèche, est stable presque indéfiniment, sans perte d'activité.

La stabilité des solutions de sulfate de Polymyxine est excellente. A de très basses températures, aucune perte d'activité n'est observée au bout de cinq mois dans les solutions renfermant 200 mg/ml. Les solutions très diluées peuvent s'altérer lentement à la température ordinaire. Un pH compris entre 3 et 5 favorise la conservation. Les solutions alcalines sont moins stables.

V. — ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

IN VITRO

a) ACTIVITE

La Polymyxine possède une action sélective *in vitro* contre une grande variété d'organismes gram négatifs dont quelques-uns sont résistants aux autres antibiotiques et agents chimiothérapiques connus actuellement.

Son pouvoir antibiotique est très élevé ; il est de même ordre à l'égard des organismes gram négatifs que celui de la pénicilline vis-à-vis des organismes gram positifs.

Plus efficace en milieu acide, relativement thermostable, perdant peu de son activité en présence du sérum, non hémolysante, la Polymyxine inhibe des souches de :

- *Escherichia coli*.
- *Salmonella typhi*.
- *Hemophilus influenzae*.
- *Hemophilus pertusis*.
- *Brucella abortus*.
- *Shigella dysenteriae*.
- Bacille pyocyannique.
- Vibriion cholérique.

à des concentrations de 0,1 mg par cm³.

b) RESISTANCE

L'action bactéricide de la Polymyxine est liée au développement très rare de la résistance. JAWETZ et COLEMAN ont essayé de produire *in vitro* une résistance à la Polymyxine de souches bactériennes sensibles. Des essais, en particulier, ont été réalisés pour provoquer la résistance *in vitro* en présence de *Salmonella typhi*, qui n'ont montré aucune différence de sensibilité après 28 repiquages en milieu liquide. En milieu solide, un faible degré de résistance s'est développé seulement après 34 repiquages.

IN VIVO

L'action anti-bactérienne a été particulièrement étudiée chez la souris et chez le lapin. Il a été constaté que l'animal était protégé dans la plupart des infections expérimentales à gram négatif, surtout dans celles où les chimiothérapies antérieures étaient toutes demeurées sans succès, avec des concentrations sanguines de $1/100^e$ à $1/10^e$ de mg par cm^3 .

VI. — ABSORPTION ET EXCRÉTION

a) ADMINISTRATION ORALE

La Polymyxine n'est pas absorbée en quantités dosables par le tractus gastro-intestinal.

b) APRES ADMINISTRATION INTRA-MUSCULAIRE

La Polymyxine passe très rapidement dans le courant sanguin à la suite de doses moyennes (1,5 mg par kg et par vingt-quatre heures); on observe un taux thérapeutique trente minutes après l'injection. Le maximum se situe deux heures après; il s'abaisse à la moitié de sa valeur six heures après, et au bout de douze heures, la Polymyxine est encore dosable dans le plasma. La Polymyxine ne peut être décelée, au moins sous sa forme biologiquement active, dans la bile ou le liquide céphalo-rachidien, à moins qu'elle ne soit administrée à doses très élevées. Dans les douze premières heures, seulement 0,1 pour 100 de la quantité injectée par la voie intra-musculaire se retrouve dans l'urine, puis l'excrétion urinaire est progressive et dosable.

Dans le courant sanguin, la Polymyxine demeure dans le plasma et ne pénètre pas dans les globules sanguins. Elle n'est pas hémolytique et n'a que peu ou pas d'action sur les leucocytes. Une légère anémie est observée seulement après des doses massives.

Après l'injection intra-rachidienne chez le chien de doses thérapeutiques, la Polymyxine peut encore être décelée dans le liquide céphalo-rachidien au bout de vingt-quatre heures.

Localement, la Polymyxine est active sur la peau et les muqueuses, et particulièrement lorsque celles-ci sont lésées ; mais, en raison de l'activité anti-bactérienne élevée, elle doit être utilisée à de faibles concentrations : 0,1 à 1 pour 100. Dans ces conditions, elle ne détermine pas d'effet d'irritation.

VII. — TOXICITÉ

SUR LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

a) TOXICITE AIGUE

La dose léthale, chez la souris, est :

- par voie sous-cutanée, de 250 à 300 mg par kg ;
- par voie intra-musculaire, de 34,25 mg par kg ;
- par voie intra-veineuse, de 6,8 mg par kg ;
- par voie orale, de 1,18 g par kg ;
- par voie intra-péritonéale, de 24 mg par kg.

Les doses léthales par injection intra-veineuse à des souris provoquent la mort par dépression respiratoire en cinq minutes environ, en même temps que l'on observe une incoordination musculaire, une paralysie des muscles du corps.

b) TOXICITE CHRONIQUE

1) ACTION SUR LA CROISSANCE

La Polymyxine, administrée à des rats mâles en pleine croissance, à la dose de 6 mg par kg et par jour, par la voie intra-musculaire pendant quatorze jours, n'a occasionné aucun retard de croissance. A la dose de 18 mg par kg, un retard très net a été observé, et 3 rats sur 10 sont morts.

2) ACTION SUR LA FONCTION RÉNALE

Les premiers travaux sur les Polymyxines avaient montré une action nocive sur le rein après administration parentérale ; ces accidents semblent liés à des impuretés. Ils se traduisaient chez l'animal comme chez l'homme par une albuminurie, une légère azotémie, la présence de cylindres urinaires.

La Polymyxine B a été choisie en raison de son absence de néphrotoxicité sérieuse lorsqu'elle est utilisée à des doses ne dépassant pas 2,5 mg par kg et par jour.

3) ACTION SUR LA CIRCULATION

L'injection intra-veineuse de 1 mg par kg de Polymyxine demeure sans effet appréciable sur la pression sanguine des chats anesthésiés et des lapins.

Sur les chiens, la réponse est variable ; certains ne présentent aucune réaction, d'autres ont une chute de la tension de courte durée. Cette action hypotensive ressemble à celle de l'histamine, mais les anti-histaminiques n'ont pas d'effets antagonistes.

Aux doses thérapeutiques, la Polymyxine provoque une dilatation périphérique, mise en évidence par une coloration inhabituelle des oreilles et des pattes des animaux, et par une rougeur chez l'homme.

4) ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ

On n'observe aucune action sur l'intestin isolé, même à des concentrations élevées.

5) ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Aucune action sur le système nerveux n'a pu être remarquée chez 10 chiens auxquels on a administré une seule dose intra-veineuse de 1 mg par kg de Polymyxine.

TOXICITE CHEZ L'HOMME

Après une *injection intra-musculaire* de Polymyxine B, la plupart des sujets ont éprouvé une douleur locale avec induration persistante assez sérieuse pour nécessiter l'addition d'un anesthésique, la procaine, qui rend l'injection indolore.

— AUCUNE ACTION TOXIQUE SUR LE REIN n'a été décelée après l'administration de Polymyxine B durant trois à quatre jours. Ni hématurie, ni protéinurie, aucune modification de l'urée avant et après trai-

tement. La protéinurie des malades atteints de pyélonéphrite chronique n'a pas été aggravée, ce qui est en contradiction avec certaines observations sur l'animal.

— AUCUNE ACTION HÉMATOLOGIQUE n'a été observée. L'effet secondaire le plus marqué est l'action sur le système nerveux central. Au bout de quarante-huit heures, la majorité des malades éprouvent des paresthésies de la région péri-buccale, des étourdissements sans nausée, de l'anorexie. On observe quelquefois une légère ataxie ou une sensation de faiblesse des membres inférieurs. Ces symptômes subsistent tant que le produit est administré. Aucun trouble persistant n'a été relevé chez aucun malade.

Les applications par voie externe de Polymyxine B ne donnent lieu chez l'homme à aucun phénomène de toxicité ou d'intolérance.

VIII. — MODES D'ADMINISTRATION

1) VOIE INTRA-MUSCULAIRE

La posologie habituelle est de 1,5 à 2,5 mg/kg et par jour et ne doit pas excéder 2,5 mg/kg et 200 mg au total pour vingt-quatre heures.

On emploie une solution de sulfate de Polymyxine B en flacon de 500.000 unités, équivalent à 50 milligrammes, à dissoudre dans 2 cm³ d'eau bidistillée ou de soluté isotonique de chlorure de sodium.

Un traitement de trois à quatre jours est en général suffisant et il y a lieu de s'en tenir aux posologies suivantes :

— Enfants de moins de 20 kg ..	2,5 mg/kg et par jour
— de 20 à 40 kg	50 mg par jour
— de 40 à 60 kg	100 mg par jour
— de 60 à 80 kg	150 mg par jour
— au-dessus de 80 kg	jusqu'à 200 mg par jour

2) VOIE INTRA-RACHIDIENNE

Utilisée dans les cas de méningites à pyocyaniques.

On utilise la même solution de sulfate de Polymyxine B. mais à laquelle il y aura lieu de ne pas ajouter de procaïne. La dose de 50 mg doit être dissoute dans 10 cm³, à pH 7,4, de soluté isotonique de chlorure de sodium.

La posologie est la suivante :

- Enfants de moins de deux ans : 2 mg par jour pendant trois à quatre jours, puis 2,5 mg tous les deux jours.
- Enfants de plus de deux ans et adultes : 5 mg par jour pendant trois ou quatre jours, puis tous les deux jours.

Les infections sensibles répondent généralement au traitement en l'espace de deux ou trois jours, mais afin de s'assurer de la disparition des germes, le traitement doit souvent être continué plus longtemps.

3) APPLICATIONS EXTERNES

- *Solution stérile de sulfate de Polymyxine B.* Flacon de 500.000 unités, soit 50 mg à dissoudre dans 5 ou 10 cm³ (solution à 1 ou 0,50 p. 100) de soluté isotonique de chlorure de sodium ou d'eau bidistillée.
Pour application sur la peau et les muqueuses.
- *Poudre de sulfate de Polymyxine B* à 1 pour 100 en excipient inerte.
- *Pommade au sulfate de Polymyxine B*, titrant 0,2 à 1 pour 100.

4) VOIE ORALE

C'est la plus couramment utilisée et ce mode d'administration *per os* est plus récent que la pratique des injections intra-musculaires.

Ceux qui ont donné les premiers la Polymyxine par voie buccale craignaient une certaine toxicité et se demandaient si l'introduction digestive n'en supprimerait pas l'activité.

Ces craintes ne se révélèrent pas fondées car les premiers résultats furent spectaculaires, et dans plusieurs cas de troubles digestifs non contrôlés jusqu'alors par les antibiotiques, l'action fut immédiate et la guérison consécutive rapide alors que l'administration de cette même Polymyxine par voie intra-musculaire s'était révélée totalement inefficace.

La Polymyxine est employée dans :

- La DYSENTERIE BACILLAIRE : ici cependant il faut se rappeler que la terramycine a une efficacité remarquable à faibles doses. Seuls les cas résistant à la terramycine relèvent de la Polymyxine.
- Les INFECTIONS INTESTINALES A PYOCYANIQUES.

— Une utilisation intéressante est celle préconisée par JAWETZ et BIERMAN pour la PRÉPARATION A LA CHIRURGIE INTESTINALE en association avec d'autres antibiotiques, en particulier avec la néomycine et la bacitracine.

— Mais c'est surtout sur l'action de la Polymyxine dans les cas de GASTRO-ENTÉRITES INFANTILES à *Escherichia coli* que l'attention a été attirée durant les dernières années, et c'est dans le traitement de ces infections que l'utilisation de cette médication a pris tout son intérêt.

La posologie habituellement donnée est de 10 à 20 mg par kg de poids et par vingt-quatre heures sous forme de comprimés solubles dosés à 25 mg de Polymyxine B équivalant à 250.000 unités.

Dans le traitement des cas que nous allons étudier dans la suite de cet exposé, nous sommes restés très en dessous de la posologie classique.

En effet, nous utilisons toujours le même schéma thérapeutique : 12,5 mg de Polymyxine *per os* quotidiennement et pendant cinq jours.

Mais jusqu'à présent, ces doses ont suffi à guérir nos petits malades et nous n'avons jamais observé aucun incident d'intolérance, soit rénale, soit cutanée, comparable à ceux signalés par certains auteurs.

Nous réservons d'autre part cette thérapeutique aux infections entérales graves.

Notre souci constant a été d'éviter le large usage de la Polymyxine dans l'espoir de présenter son efficacité.

CHAPITRE III

Etude des dossiers de gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli* du mois d'octobre 1956 au mois de mars 1958

PLAN D'ENSEMBLE

I) DOSSIERS D'OCTOBRE 1956 A MARS 1957 AVANT L'EMPLOI DE LA POLYMYXINE

a) *D'octobre 1956 à janvier 1957*, où les diverses infections à coproculture positive, colibacilles pathogènes ou staphylocoques, obéissent avec régularité à l'administration des antibiotiques jusqu'alors usuels.

b) *Epidémie des mois de janvier, février, mars 1957* : quelques infections se montrèrent plus graves et traînantes au cours des mois de janvier-février 1957, exigeant pour guérir la répétition de perfusions ou la mise en œuvre simultanée ou successive de très nombreux antibiotiques.

L'aggravation brusque de l'épidémie aboutissait en mars 1957 à la perte de 8 enfants en vingt-deux jours.

II) DOSSIERS ULTÉRIEURS A L'INTRODUCTION DE LA POLYMYXINE DE MARS 1957 A MARS 1958

Cet antibiotique nous a permis d'atténuer la gravité de l'épidémie. Quelques échecs furent enregistrés au tout début de son utilisation, mais il s'agissait d'enfants ayant déjà subi une très grave détérioration et qui sont morts seulement après deux à trois jours de traitement.

Depuis, la drogue par voie digestive s'est montrée régulièrement efficace et nous n'avons plus perdu aucun malade.

I. — DOSSIERS D'OCTOBRE 1956 A MARS 1957
AVANT L'EMPLOI DE LA POLYMYXINE

Nous avons eu, durant cette période, à soigner 89 enfants porteurs d'une infection entérale.

Cette infection entérale était isolée dans 74 cas, allant de la diarrhée bénigne à la diarrhée très grave avec état neurotoxique :

- 7 dossiers nous ont montré l'association d'une otite ;
- 8 dossiers, celle d'une infection des voies respiratoires supérieures.

Nos petits malades étaient en grande majorité des nourrissons : le plus jeune était âgé de treize jours ; 12 enfants seulement avaient plus d'un an et il est à noter que leurs coprocultures se sont toutes révélées négatives.

Nous avons en effet pratiqué systématiquement des coprocultures chez tous les enfants présentant des troubles digestifs à leur entrée dans le service ou au cours de leur hospitalisation. Nous avons ainsi trouvé :

- 42 infections à *Escherichia coli* 0111B₄ ;
- 9 infections à 055B₅ ;
- 6 infections à 026B₆ ;
- 37 infections à staphylocoques pathogènes ;
- 21 cas de diarrhée à coproculture négative.

Le total des infections supérieur à celui des dossiers étudiés est expliqué par la fréquence de l'association des germes aux coprocultures successives ou dans la même coproculture (il n'est pas tenu compte dans chaque dossier des coprocultures répétées retrouvant le même germe).

a) D'OCTOBRE 1956 A JANVIER 1957

Les infections entérales à colibacilles 0111B₄, 055B₅, 026B₆, staphylocoques pathogènes, ne présentaient pas dans l'ensemble une allure de gravité.

Leur évolution était rapidement favorable, dans la grande majorité des cas, après un traitement durant quelques jours d'érythromycine, de soframycine, de chloramphénicol, de néomycine surtout, associé à un régime approprié.

Les quelques cas sévères que nous avons eus à traiter, se présentant à leur arrivée avec un syndrome toxique, ont tous évolué en définitive vers la guérison en un plus ou moins bref espace de temps.

Durant cette période, nous n'eûmes aucune mort à déplorer.

Quelques observations illustreront ce que nous venons de dire.

• N° 1 : *Le jeune Pascal P...*, âgé de un mois

Venant d'une maison maternelle, il est admis pour diarrhée avec coproculture positive au 055B₅ à l'entrée. Il reste hospitalisé du 7 au 22 janvier 1957.

Après un traitement de six jours par la néomycine (0,25 g par vingt-quatre heures), la guérison est rapide et la coproculture négative.

• N° 2 : *L'enfant Nadine Per...*, âgée de trois semaines

Reste hospitalisée du 13 au 26 décembre 1956 ; état grave à l'admission avec selles très nombreuses, en jets, vomissements, signes cliniques de déshydratation, cyanose péri-buccale. La coproculture est positive au 0111B₄.

Evolution favorable après un traitement de tifomycine (0,25 g par vingt-quatre heures) durant six jours.

• N° 3 : *Zana H...*, âgé de deux mois

Est admis le 12 décembre 1956 avec un syndrome toxique. La coproculture est positive au 0111B₄.

L'enfant guérit après une perfusion intra-veineuse durant quarante-huit heures et un traitement antibiotique de streptomycine, tétracycline et néomycine.

* *

Ainsi jusqu'en janvier 1957, malgré quelques cas préoccupants, nous n'avons pas eu d'inquiétudes réelles : les germes étaient sensibles aux antibiotiques que nous utilisions couramment : tifomycine, soframycine, érythromycine, néomycine, et le résultat obtenu avec ces médications était satisfaisant. Les doses étaient d'environ 0,05 g par kg de poids et par vingt-quatre heures, et la durée moyenne du traitement de cinq à huit jours ; ces antibiotiques étaient souvent employés isolément, associés seulement dans les cas graves.

b) EPIDÉMIE DES MOIS DE JANVIER - FÉVRIER - MARS 1957

Durant les mois de janvier-février 1957, les infections se sont révélées plus sévères et leur guérison beaucoup moins rapide. L'évolution était traînante, les rechutes fréquentes, la courbe de poids longtemps oscillante n'annonçait que tardivement une remontée. Les troubles digestifs, diarrhée, vomissements, persistaient plusieurs jours avant de s'atténuer, et après l'amendement des signes cliniques, les coprocultures revenaient toujours positives à divers examens.

C'est alors que nous fûmes obligés de donner successivement ou simultanément de nombreux antibiotiques, de perfuser souvent nos petits malades à plusieurs reprises.

Les observations suivantes seront témoins des difficultés thérapeutiques auxquelles nous nous sommes heurtés.

• N° 1 : *Catherine Rég...*, âgée de neuf mois

Admise pour vomissements et diarrhée le 9 février 1957. La coproculture à l'entrée était négative.

L'enfant est traitée par un régime de soupe de carottes et de la néomycine (0,25 g par vingt-quatre heures) durant six jours.

Le 19 février, la coproculture devient positive au 0111B₄.

Malgré un traitement de soframycine et tifomycine, diarrhée et chute pondérale s'accroissent durant plusieurs jours.

La courbe de poids se relève seulement vers le 26 février et les selles redevennent normales. L'enfant sort du service le 6 mars 1957.

• N° 2 : *Marc Auv...*, âgé de deux mois

Est hospitalisé pour troubles digestifs avec pâleur, signes cliniques de déshydratation. La coproculture à l'entrée se révèle positive au 0111B₄.

Traitement à l'entrée :

— Perfusion I.V. :	48 heures	
— Néomycine		0,25
— Pénicilline		500.000 U
— Streptomycine		0,20

{ 8 jours

Amélioration assez nette au bout de deux à trois jours. Puis rechute ; brusque chute pondérale de 400 g à la fin de la première semaine d'hospitalisation ; diarrhée liquide, fontanelle déprimée, yeux excavés. La chute pondérale continue malgré un traitement de soframycine et tifomycine.

L'enfant finit par s'améliorer après un traitement d'érythromycine.

• N° 3 : *Patrick Bem...*, âgé de un mois

Hospitalisé du 15 décembre au 14 janvier 1957.

Coproculture positive au 0111B₄ au cinquième jour. Traité pendant une semaine par néomycine sans amélioration. L'enfant finit par guérir avec tifomycine et soframycine.

• N° 4 : *Patricia G...*

Hospitalisée du 24 décembre au 21 janvier 1957.

Admise pour diarrhée + otite.

A l'entrée, coproculture positive au 0111B₄. La guérison n'est obtenue qu'à la suite de nombreux traitements antibiotiques, érythromycine, tifomycine puis néomycine, enfin soframycine.

• N° 5 : *Viviane Aub...*, âgée de six mois

Hospitalisée le 9 janvier 1957 pour état infectieux bénin, surinfection à 0111B₄ au sixième jour.

Malgré 6 hypodermoclyses et des transfusions, des traitements de néomycine-soframycine et tifomycine, l'évolution reste très grave durant trois semaines, la courbe de poids tombant progressivement de 6,200 kg à 5,400 kg. L'enfant finit quand même par guérir et sort le 14 février 1957 avec un poids de 5,700 kg.

• N° 6 : *Philippe P...*

Hospitalisé du 21 janvier au 25 février 1957.

Admis pour diarrhée grave avec déshydratation. Coproculture positive aux staphylocoques pathogènes à l'entrée.

Traitement :

- Hypodermoclyse.
- Auréomycine.
- Pénicilline.
- Streptomycine.

La courbe pondérale se relève.

Le 3 février : surinfection à coli 0111B₄.

Le 5 février : chute de poids de 7,050 kg à 6,550 kg. Ballonnement abdominal très accentué.

Nouvelle hypodermoclyse puis perfusion I.V. du 6 au 9 février ; traitement antibiotique de tifomycine-soframycine, puis de néomycine et d'érythromycine.

La coproculture reste positive au 0111B₄. L'état finit par s'améliorer et l'enfant sort le 25 février avec le poids de l'entrée.

* . *

Brusquement la situation devint encore plus grave en mars 1957 puisque l'aggravation de l'épidémie aboutissait au décès de 8 enfants en vingt-deux jours.

Malheureusement, certains de ces enfants avaient été admis pour d'autres motifs que des troubles digestifs ou encore pour une diarrhée bénigne et s'étaient surinfectés durant leur hospitalisation.

Il s'agissait d'enfants jeunes ; 5 avaient moins de trois mois ; 2 étaient âgés de trois mois et demi ; le dernier avait onze mois.

Cinq d'entre eux avaient un poids de naissance inférieur à 3 kg ; 2 étaient particulièrement vulnérables : l'un mongolien, l'autre porteur d'une atrésie tricuspidiennne.

Il nous a paru intéressant de donner le résumé de ces 8 observations qui montrent l'extrême gravité des infections entérales à colibacilles pathogènes à cette époque.

Il est à noter que chez tous ces enfants c'était le colibacille 011B₄ qui était en cause. Nous n'avons pas utilisé la lysotypie.

Un enfant est mort sans antibiogramme. Les 7 autres antibiogrammes donnaient des résultats identiques : germe résistant à tous les antibiotiques, sauf à la furadoïne et à la Polymyxine, auxquelles il était moyennement sensible.

• N° 1 : *Mouland Gr...*, âgé de deux mois

Poids de naissance : 3,990 kg.

Hospitalisé le 21 février 1957. Mort le 4 mars 1957.

Admis pour état cholériforme ; avait été traité sans résultat dans un autre service hospitalier.

Son poids était tombé de 5,300 kg à 4,100 kg. Coproculture positive au 0111B₄.

Traitement :

— Perfusion	} 10 jours
— Chloromycétine	
— Erythromycine	
— Néomycine : 1 jour	

Ce malade n'a pas eu d'antibiogramme. Evolution sans aucune amélioration. L'enfant meurt le 4 mars 1957.

• N° 2 : *J.-Pierre Nis...*, âgé de onze mois

Poids de naissance : 3,300 kg.

Hospitalisé le 26 janvier 1957. Mort le 6 mars 1957.

A l'entrée, respiration pénible avec tirage, agitation importante ; état cholériforme à séméiologie cérébrale. Ponction lombaire normale. A l'entrée, coproculture positive aux staphylocoques pathogènes.

Traité par pénicilline, streptomycine, tifomycine, érythromycine associées à une perfusion.

Amélioration passagère avec reprise de poids, mais l'enfant reste dans un état de torpeur entrecoupée de phases d'agitation.

On pense à une toxicose à forme neurologique. Jusqu'au 8 février, l'enfant va un peu mieux, s'intéresse à son entourage, mais continue à perdre un peu de poids, à avoir quelques selles liquides. Le 11 février, la coproculture est positive au 0111B₄.

Du 11 février au 15 février, traitement de néomycine ; puis du 17 au 21 février, soframycine et tifomycine. Ensuite, nouvelle perfusion. Les antibiotiques restent sans aucun effet sur l'état de l'enfant. La chute pondérale s'accroît (poids à l'entrée : 7,400 kg ; poids au décès : 5,700 kg) ; diarrhée liquide.

L'état général décline progressivement.

Le 25 février, coproculture toujours positive au 0111B₄.

— *Antibiogramme* : germe résistant à tous les antibiotiques ; assez sensible seulement à la furadoïne et à la Polymyxine.

L'enfant meurt le 6 mars 1957.

• N° 3 : *Yves Tb...*, âgé de trois mois

Poids de naissance : 4,370 kg.

Hospitalisé le 13 février 1957. Mort le 10 mars 1957.

Admis pour pyodermite avec température à 39°9. Coproculture positive aux staphylocoques pathogènes. Traité du 13 au 19 février par pénicilline et streptomycine.

Au cinquième jour d'hospitalisation, chute de poids de 6,150 kg à 5,675 kg.

Le 25 février, coproculture positive au 0111B₄ ; diarrhée profuse ; ballonnement abdominal intense ; purpura ; épreuves de coagulation perturbées.

Essai d'érythromycine, de tifomycine du 18 au 26 février.

— Néomycine du 26 février au 3 mars.

— Soframycine du 2 au 8 mars et perfusion I.V.

— *Antibiogramme* du 2 mars : germe résistant à tous les antibiotiques et aux sulfamides ; légèrement sensible à la Polymyxine.

— *Essai de Polymyxine* : 12,5 mg pendant deux jours, le 8 et le 9 mars 1957.

L'enfant, dans un état désespéré, est repris par sa famille le 9 mars. Il meurt le 10 mars.

• N° 4 : *Bruno Fl...*

Poids de naissance : 2,730 kg.

Hospitalisé le 3 mars 1957. Mort le 14 mars 1957.

Admis pour cardiopathie cyanogène avec axe gauche très accentué. Au huitième jour de l'hospitalisation, diarrhée et chute de poids. Coproculture positive au 0111B₄.

— *Antibiogramme* du 12 mars : coli moyennement sensible à la furadoïne et à la Polymyxine ; résistant à tous les autres antibiotiques.

Traitement :

Hypodermoclyse, soframycine, tifomycine le 11 et le 12 mars. *Polymyxine* per os le 14 mars.

L'enfant meurt le 15 mars.

• N° 5 : *Michèle H...*

Poids de naissance : 2,700 kg.

Hospitalisée le 6 mars 1957. Morte le 15 mars 1957.

Admise pour état toxique. Coproculture positive au 0111B₄.

Traitement :

— Perfusion I.V. pendant quatre jours.

— Soframycine durant cinq jours.

— Tifomycine durant huit jours.

Malgré le traitement, vomissements sanglants, ballonnement abdominal très intense. Subictère conjonctival.

— *Antibiogramme* : germe légèrement sensible à la furadoïne et à la Polymyxine. Résistant aux autres antibiotiques et aux sulfamides.

— *Essai de la Polymyxine* le 14 mars. Mais l'enfant meurt le 15 mars.

Anatomie pathologique : pas de lésion viscérale. Cerveau normal.

• N° 6 : *Marc Led...*, âgé de un mois

Poids de naissance : 2,300 kg.

Hospitalisé le 28 février 1957. Mort le 18 mars 1957.

Était récemment sorti de la maternité. Admis pour diarrhée avec coproculture positive au 026B₆. Amélioration durant une semaine. Au huitième jour d'hospitalisation, coproculture positive au 026B₆ et au 0111B₄.

— *Antibiogramme* : germe sensible à la furadoïne, légèrement sensible à la Polymyxine ; *résistant* aux autres antibiotiques.

L'état s'aggrave du 13 au 16 mars ; chute pondérale de 2,850 kg à 2,550 kg ; selles en jet ; ballonnement abdominal ; cyanose ; polypnée.

Traitement :

— Hypodermoclyse au quatorzième jour.

— Perfusion au seizième jour (décès sous perfusion).

— Néomycine du 2 au 7 mars.

— Soframycine-tifomycine du 10 au 16 mars.

— *Polymyxine* du 15 au 18 mars (12,5 mg *per os* et par vingt-quatre heures). L'enfant meurt le 18 mars.

Anatomie pathologique : cerveau, cœur, poumons, foie, rate, reins, surrénales, normaux.

Quelques taches purpuriques sur l'intestin grêle.

• N° 7 : *Claudine Lang...*, âgée de deux mois

Poids de naissance : 2,900 kg.

Hospitalisée le 1^{er} mars 1957. Morte le 24 mars 1957.

Admise pour diarrhée bénigne ; coproculture positive aux staphylocoques pathogènes.

Le 10 mars, chute pondérale ; la coproculture est positive au 0111B₄ ; cyanose, purpura, ballonnement abdominal, ictère, sels et pigments biliaires dans les urines.

— *Antibiogramme* du 13 mars : germe assez sensible à la Polymyxine et à la furadoïne ; *résistant* aux autres antibiotiques.

Traitement :

— Erythromycine, tifomycine ;

— Puis tifomycine et soframycine.

— *Polymyxine* I.M. (12,5 mg) du 14 au 23 mars.

L'enfant meurt le 24 mars.

Anatomie pathologique : hépatite graisseuse dégénératives.

• N° 8 : *Richard Aib...*, âgé de un mois

Poids de naissance : 2,210 kg.

Hospitalisé le 25 mars 1957. Mort le 26 mars 1957.

Admis pour déshydratation aiguë ; subictère ; pigments biliaires dans les urines. Décès le lendemain de l'entrée.

— Il n'y a pas eu d'antibiogramme.

— Le 25 et le 26 mars : tifomycine, érythromycine.

— *Polymyxine* orale le 26 mars (12,5 mg).

C'est donc devant l'extrême gravité de cette épidémie à colibacilles pathogènes 0111B₄ résistant aux sulfamides et à tous les antibiotiques *in vitro*, sauf à la Polymyxine, que nous avons eu recours à cette nouvelle thérapeutique.

Il nous apparut très rapidement que l'utilisation par voie parentérale n'était pas efficace ; le premier enfant que nous avons traité ainsi durant huit jours ne s'est absolument pas amélioré et est mort malgré cette médication ; son antibiogramme montrait un germe sensible à la Polymyxine *in vitro*.

Les autres échecs du début ne peuvent être retenus ; un deuxième enfant avait reçu en effet par la bouche, la Polymyxine durant trois jours, mais la toxi-infection à 0111B₄ avait déjà déterminé chez lui un ictère et une hépatite dégénérative massive vérifiés anatomiquement.

Trois enfants avaient enfin, eux aussi, reçu une tentative de traitement par la Polymyxine, mais qui n'avait malheureusement pu durer au delà d'un jour, nos petits malades étant morts le lendemain du jour où l'on avait commencé à instituer cette thérapeutique.

Depuis cette époque de tâtonnements, depuis l'institution immédiate de Polymyxine dans les cas graves de gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli* pathogènes, nous n'avons plus perdu aucun enfant.

II. -- DOSSIERS ULTERIEURS A L'INTRODUCTION DE LA POLYMYXINE DE MARS 1957 A MARS 1958

Nous avons eu durant cette période à soigner 143 enfants porteurs d'une infection entérale.

Cette infection entérale était isolée dans 124 cas, allant de la diarrhée bénigne à la diarrhée très grave avec des signes de neurotoxicoose :

- 1 dossier révélait qu'il s'agissait d'une septicémie à colibacilles ;
- 9 dossiers nous ont montré l'association d'une otite ;
- 7 dossiers celle d'une infection de l'appareil respiratoire ;
- 2 dossiers celle d'une infection cutanée.

Nos petits malades étaient en grande majorité des nourrissons ; le plus jeune avait huit jours ; 15 enfants avaient plus d'un an.

Nous avons trouvé en pratiquant des coprocultures systématiques chez tous les enfants présentant des troubles digestifs à leur entrée dans le service ou au cours de leur hospitalisation :

- 42 infections à *Escherichia coli* 0111B₄ ;
- 24 infections à 055B₅ ;
- 9 infections à 026B₆ ;
- 42 infections à staphylocoques pathogènes ;
- 29 cas de diarrhée à coproculture négative.

Le total des infections, supérieur à celui des dossiers étudiés, est expliqué par la fréquence de l'association des germes aux coprocultures successives ou dans la même coproculture (il n'est pas tenu compte dans chaque dossier des coprocultures répétées retrouvant le même germe).

La Polymyxine a été utilisée pour soigner 65 de ces enfants.

Les premiers cas que nous avons traités ont guéri d'une façon assez spectaculaire avec une amélioration très rapide des troubles digestifs, une courbe de poids ascendante aussitôt l'institution de la Polymyxine. Cet antibiotique, dans la grande majorité des observations, a été donné seul, parfois mais rarement, associé à d'autres antibiotiques. Les coprocultures, le plus souvent, devenaient négatives après quelques jours de traitement.

Nous en donnons pour exemple les quelques cas qui vont suivre.

- N° 1 : *Cob...*, âgé de huit mois

Hospitalisé du 28 mars 1957 au 6 avril 1957.

Coproculture positive à l'admission au 0111B₄ et 026B₆.

Traitement :

— Polymyxine *per os* : 12,5 mg durant cinq jours.

Evolution immédiatement favorable.

- N° 2 : *Pail...*, âgé de un mois et demi

Hospitalisé du 26 mars 1957 au 2 avril 1957.

Coproculture positive au 0111B₄ à son entrée.

Traitement :

— Polymyxine *per os* : 12,5 mg durant six jours.

Poids à l'entrée : 4,500 kg.

Poids à la sortie : 5,300 kg.

- N° 3 : *Eric... Leg...*, âgé de trois mois

Hospitalisé du 4 avril 1957 au 14 avril 1957.

Venant d'une crèche.

Admis pour selles liquides et vomissements.

Coproculture positive au 0111B₄.

Traitement :

- Hypodermoclyse le premier jour de 200 cm³.
- Polymyxine (12,5 mg durant cinq jours).

Evolution très rapidement favorable.

Coproculture négative au bout de cinq jours.

- N° 4 : *Patriacia Danz...*, âgée de un mois et demi.

Hospitalisée du 18 septembre au 7 octobre 1957.

Admise pour diarrhée importante et vomissements.

Coproculture positive au 055B₅.

Traitement :

- Néomycine : deux jours.
- Polymyxine dès le résultat de la coproculture : 12,5 mg pendant six jours.

Evolution très favorable. Négativation de la coproculture en quelques jours.

- N° 5 : *Brigitte Hum...*, âgée de deux mois et demi.

Hospitalisée du 19 octobre au 31 octobre 1957.

Entrée pour vomissements, diarrhée liquide, signes cliniques de déshydratation.

Coproculture positive au 055B₅.

Mise immédiatement à un traitement de polymyxine : 12,5 mg pendant six jours.

Evolution rapide vers la guérison. Cessation de la diarrhée, des vomissements.

Reprise de poids dès le deuxième jour.

Négativation de la coproculture en quelques jours.



Ces résultats étaient déjà certes très intéressants à une époque où nous avons eu, juste avant l'introduction de la Polymyxine dans le service, tant de difficultés à soigner certains de nos petits malades, mais la guérison de cas très graves prouve encore mieux l'efficacité de ce nouvel antibiotique, comparée avec nos précédents échecs.

Il faut noter aussi l'action favorable que semble avoir la Polymyxine dans les cas d'infections entérales graves à staphylocoques pathogènes. Pourtant *in vitro*, il n'est pas signalé d'action de cet antibiotique sur ce germe gram positif.

Un cas grave de septicémie à colibacilles sera exposé plus longuement et a un intérêt particulier.

- N° 1 : *Brigitte Pr...*, âgée de huit jours

Poids : 4 kg.

Venant de la maternité de Nanterre.

Hospitalisée du 27 mars au 21 avril 1957.

Coproculture positive au 0111B₄ à son entrée.

Etat très grave : sclérème, hypothermie à 34°. Cyanose.

Traitement :

— Pénicilline.

— Tifomycine.

— Polymyxine du 27 mars au 2 avril.

Evolution favorable.

• N° 2 : *José Lel...*, âgé de vingt jours

Admis pour diarrhée et déshydratation très notable : chute de poids de 400 g, pli cutané, fontanelle déprimée. Yeux excavés.

Collapsus cardio-vasculaire.

Coproculture positive au coli 055B5 et aux staphylocoques pathogènes.

Traitement :

— Perfusion intra-veineuse durant quarante-huit heures.

— Pénicilline, streptomycine.

— Polymyxine : 12,5 mg *per os*, durant cinq jours.

Evolution spectaculaire vers la guérison.

Prise de poids de 1 kg en deux semaines.

• N° 3 : *Eric Arb...*, âgé de cinq mois

Hospitalisé du 10 janvier 1958 au 15 février 1958.

Admis pour syndrome toxique ; diarrhée liquide, profuse. Température à 41°2. Teint gris. Déshydratation importante. Chute pondérale marquée. Pouls filant.

La coproculture est positive aux staphylocoques pathogènes.

Traitement :

— Perfusion intra-veineuse durant quarante-huit heures.

— Pénicilline.

— Polymyxine : 12,5 mg durant cinq jours.

Evolution rapidement favorable sans incidents.

Coproculture négative au bout de quelques jours.

• N° 4 : *Frédéric Mar...*, âgé de dix-neuf jours

Hospitalisé du 25 mars au 27 avril 1957. Enfant arrivé mourant en état de collapsus circulatoire avec un syndrome hémorragique inquiétant : hémorragie méningée, purpura, hématurie, mœlena, coryza hémorragique.

— Hémoculture positive à *Escherichia coli*.

— Coproculture positive au coli 0111B₄.

— Uroculture positive à *Escherichia coli*.

Traitement :

— Perfusion, pénicilline, soframycine, adiazine.

La chute pondérale s'accroît ; l'état s'aggrave après une légère amélioration temporaire.

Coproculture toujours positive au 0111B₄ le 8 avril.

On traite alors l'enfant à la Polmyxine : 12,5 mg durant cinq jours par la bouche.

A partir de ce moment, la courbe de poids se relève ; l'état général redevient meilleur.

Cette amélioration est encore plus nette après traitement au rufof.

Les examens bactériologiques sont tous négatifs quand l'enfant sort du service.

* *

Toutes les observations mentionnées et qui ne sont qu'un aperçu des 65 cas que nous avons traités avec succès par la Polmyxine, tendent donc à prouver l'efficacité de cet antibiotique. Cette action thérapeutique est très intéressante à connaître à un moment où il semble que l'on manque de moyens pour lutter contre les gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli*, si fréquentes et parfois si graves chez le petit nourrisson.

Il faut cependant signaler à la fin de cet exposé que quelques infections entérales à colibacilles pathogènes semblent, surtout très récemment, réagir moins bien à la Polmyxine. Quelques cas ont nécessité, pour guérir, deux ou trois traitements par cet antibiotique à intervalles rapprochés. Nous avons observé quelques rechutes et les coprocultures se sont moins facilement négativées. Il est vrai que nous avons toujours utilisé de faibles doses.

Cependant le développement progressif d'une résistance des colibacilles pathogènes vis-à-vis de la Polmyxine risquerait dans un avenir plus ou moins lointain de poser les mêmes problèmes thérapeutiques que lors des épidémies où certaines souches d'*Escherichia coli* étaient devenues résistantes à la néomycine et à la framycétine en particulier.

CONCLUSIONS

Nous venons d'exposer successivement :

1° Un rappel des manifestations cliniques et des données de laboratoire des gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli*.

2° Une étude chimique, microbiologique et pharmacologique de la Polymyxine.

3° L'évolution endémo-épidémique des infections intestinales à colibacilles pathogènes 011B₄, 055B₅, 026B₆, dans la Clinique Médicale Infantile de l'Hôpital des Enfants-Malades, du mois d'octobre 1956 au mois de mars 1958. Tout particulièrement nous nous sommes attachés à faire le point de leur traitement par la Polymyxine.

L'utilisation de cet antibiotique n'a pas été fortuite ; en effet, l'augmentation de la fréquence des gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli* avec prédominance de la souche 011B₄ au début de l'année 1957, a coïncidé avec une aggravation extrêmement nette de leur évolution et de leur pronostic.

Les divers antibiotiques, jusqu'alors actifs, perdaient leur efficacité. Cette résistance de souches déterminées de colibacilles aux diverses médications jusqu'alors employées avec succès, posait de difficiles et inquiétants problèmes thérapeutiques.

La Polymyxine nous a permis de modifier l'allure très grave d'une épidémie survenue au mois de mars 1957.

Depuis l'utilisation de cet antibiotique dans tous les cas d'infections entérales graves pris à leur début, nous n'avons plus perdu aucun petit malade.

Ce médicament reste actuellement une arme très précieuse et très efficace.

Nous l'employons par voie buccale, toujours selon le même schéma : 12,5 mg par vingt-quatre heures et durant cinq jours.

Nous n'avons jamais, avec ces doses et ce mode d'administration, observé d'accidents d'intolérance.

Les indications ont été ainsi posées :

- 1) La totalité des infections graves à colibacille 011B₄ sont traitées par la Polymyxine. Quelques malades, en raison de la bénignité de leur état, ont été soignés par d'autres antibiotiques.
- 2) Les infections à colibacille 055B₅ et 026B₆ ont été souvent associées aux infections à 0111B₄ et traitées aussi par la Polymyxine ; isolées, elles n'ont entraîné que dans quelques cas des troubles suffisamment importants pour justifier l'emploi de la Polymyxine.
- 3) Les infections à staphylocoques pathogènes associés aux colibacilles pathogènes sont en règle générale traitées par la Polymyxine. Isolées, elles ont été le plus souvent traitées par l'érythromycine.

Nous avons toujours essayé de limiter le plus possible l'emploi de la Polymyxine à des cas graves et résistant aux autres antibiotiques pour essayer de préserver son efficacité. En aucun cas, nous ne l'avons donnée à titre préventif pour essayer de combattre l'endémicité régnante ou d'éviter des contagés intérieurs.

Cependant, quelques cas récents de diarrhée à 0111B₄, d'évolution tenace et récidivante avec persistance d'une coproculture positive après plusieurs traitements rapprochés de Polymyxine, nous font déjà craindre le développement d'une résistance à cet antibiotique qui a déjà été signalée dans certaines épidémies.

Il est indispensable, répétons-le, d'éviter l'emploi de la Polymyxine non strictement limitatif à des cas sévères.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
CATHALA

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- CLÉMENT (R.). — Escherichioses du nourrisson. (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 4011 E10.)
- Etude épidémiologique des gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli* dans un service hospitalier du Nord de la France. (*Archives Médicales, Appareil Digestif et Maladies de la Nutrition*, 1956, 45, 225.)
- Evolution endémo-épidémique des infections à *Escherichia coli* spécifiques (0111B₄, 055B₅, 026B₆) dans un hôpital lyonnais d'enfants de 1954 à 1956. (*Pédiatrie*, 1956, t. XI, p. 725.)
- GIRAUD (P.), ORSINI (A.), GIRAUD (H.) et RAIBAUDI (R.). — Aspect actuel des gastro-entérites aiguës à colibacilles pathogènes dans la région marseillaise. (*Pédiatrie*, 1958, n° 1, t. XIII.)
- JEUNE, GERMAIN et BOURTROT. — Etude d'une épidémie intra-hospitalière de gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli* 0111B₄. (*Pédiatrie*, 1956, t. XI, p. 711.)
- LE MINOR (L. et S.) et NICOLLE (P.). — Le rôle du laboratoire dans le diagnostic étiologique des gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli*. (*Annales de Pédiatrie*, 22 juin 1955, 31^e année, n° 38/4.)
- LUTIER et DELBEUF. — Essai de traitement par la Polymyxine des gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli* résistant aux autres antibiotiques. (*Presse Médicale*, 23 novembre 1957, 65, n° 85.)
- MONNET. — Gastro-entérites bactériennes aiguës spécifiques du nourrisson. (*Revue Lyonnaise de Médecine*, 1957, VI, 321.)
- MOUNET (Paul) et NICOLLE (Pierre). — Histoire d'une épidémie expliquée par la lysotypie. (*Presse Médicale*, 1^{er} décembre 1956, 64, n° 87.)
- Prophylaxie diététique des infections de crèche à *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles. (*Semaine des Hôpitaux, Annales de Pédiatrie*, 1956, 32^e année, 3580, p. 484.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — Rappel des manifestations cliniques et des données de laboratoire des gastro-entérites du nourrisson dues à <i>Escherichia coli</i> ..	14
I. <i>Etiologie</i>	15
II. <i>Etude clinique</i>	15
III. <i>Données de laboratoire</i>	17
CHAPITRE II. — La Polymyxine. Etude chimique, microbiologique et pharmacologique	20
I. <i>Origine</i>	20
II. <i>Identification du « Bacillus polymyxa »</i>	20
III. <i>Préparation</i>	21
IV. <i>Caractères physico-chimiques</i>	21
V. <i>Etude pharmacologique</i>	22
VI. <i>Absorption et excrétion</i>	23
VII. <i>Toxicité</i>	24
VIII. <i>Modes d'administration</i>	26
CHAPITRE III. — Etude des dossiers de gastro-entérites infantiles à <i>Escherichia coli</i> du mois d'octobre 1956 au mois de mars 1958 ..	29
<i>Plan d'ensemble</i>	29
CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	45

